

From the Institute of Diabetes and Clinical Metabolic Research
at the University Medical Center Schleswig-Holstein – Campus Kiel

**Evaluation of interactions between the metabolism and
immune system in obesity using human cohort and
intervention studies**

Dissertation
in fulfilment of the requirements for the doctoral degree
of the Faculty of Agricultural and Nutritional Sciences
at Kiel University

submitted by

M.Sc. Nathalie Sarah Rohmann
from Hamburg

Kiel, 2023

Dean: Professor Dr. Georg Thaller

1st examiner: Professor Dr. Matthias Laudes

2nd examiner: Professor Dr. Karin Schwarz

Date of the oral examination: 28.06.2023

Abstract

Severe obesity is a major global health problem, with the COVID-19 pandemic highlighting that affected individuals are not only at risk for chronic disease, but also at dramatically increased risk for a severe course of acute infectious disease. Thus, metabolic diseases have recently acquired an important additional facet that requires further scientific investigation. Against this background, the aim of this dissertation was to broadly investigate the interactions between the metabolic and immune systems in people with obesity and associated comorbidities.

Comprehensive health-related data from the Kiel FoCUS cross-sectional cohort, as well as data collected to assess the impact of weight loss from conservative dietary or surgical bariatric intervention or severe infection, were available to examine the involvement of the immune system in obesity pathogenesis, the extent of immunologic impairment associated with manifest obesity, and, in particular, the role of diet, impairment of immunologically active tissues, and reversibility by weight loss. In addition, the effects of obesity on immunological pathogen defense were investigated.

A triangular relationship between diet, immune system, and metabolism is evident, with an unfavorable dietary composition, as found in the modern "Western Diet," impairing both immunological and metabolic functions. In this context, neuroendocrine dysregulation of satiety in the hypothalamus due to inflammatory activity has been identified as a primary pathology that initiates a vicious cycle of energy-dense food preference, inflammatory progression, and weight gain that significantly promotes deterioration in health status. In severe obesity, this translates into increased risk of both chronic noncommunicable diseases, including immunopathologies, and acute communicable diseases, which also negatively impact overall life expectancy and survival. Adverse dietary composition emerged, both via direct and indirect effects through the gut microbiota again as an important determinant. Furthermore in addition to pathophysiological inflammatory processes, the accumulation of free fatty acids, impairment of immunologically active lung cells, and changes in the hematopoietic immune cell reservoir are highly relevant.

Overall, there were strong parallels to immunosenescence in older age, which is why an acceleration of immunological aging in individuals with obesity is concluded. The reversibility of these changes holds great potential for personalized obesity medicine.

Zusammenfassung

Hochgradige Adipositas stellt ein großes globales Gesundheitsproblem dar, wobei die COVID-19 Pandemie verdeutlicht hat, dass die betroffenen Menschen nicht nur ein Risiko für chronische Krankheiten haben, sondern auch ein drastisch erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf akuter Infektionskrankheiten aufweisen. Damit haben Stoffwechselkrankheiten in jüngster Zeit eine wichtige zusätzliche Facette erhalten, die weiterer wissenschaftlicher Untersuchung bedarf. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Dissertation eine umfassende Untersuchung der Interaktionen zwischen dem Stoffwechsel und dem Immunsystem bei Menschen mit Adipositas und assoziierten Begleiterkrankungen.

Umfassende gesundheitsbezogene Daten aus der Kieler FoCus-Querschnittskohorte sowie Daten, die zur Bewertung der Auswirkungen einer Gewichtsabnahme durch eine konservative diätetische oder chirurgische bariatrische Intervention oder einer schweren Infektion erhoben wurden, waren verfügbar. Untersucht wurden die Beteiligung des Immunsystems an der Adipositas-Pathogenese, das Ausmaß der immunologischen Beeinträchtigung im Zusammenhang mit manifester Adipositas und insbesondere die Rolle der Ernährung, die Beeinträchtigung immunologisch aktiver Gewebe und die Reversibilität durch Gewichtsabnahme. Zudem wurden die Auswirkungen von Adipositas auf die immunologische Pathogenabwehr betrachtet.

Es präsentierte sich eine Dreiecksbeziehung zwischen Ernährung, Immunsystem und Stoffwechsel, wobei eine ungünstige Ernährungszusammensetzung, wie sie in der modernen "Westlichen Diät" zu finden ist, sowohl immunologische als auch metabolische Funktionen beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang wurde eine neuroendokrine Fehlregulierung des Sättigungsgefühls im Hypothalamus aufgrund von Entzündungsaktivitäten als eine primäre Pathologie identifiziert, die einen Teufelskreis aus energiedichtere Nahrungspräferenz, Entzündungsprogression und Gewichtszunahme in Gang setzt, welcher maßgeblich die Verschlechterung des Gesundheitszustands fördert. Bei schwerer Adipositas äußert sich dies in einem erhöhten Risiko sowohl für chronische, nicht übertragbare Krankheiten, einschließlich Immunpathologien, als auch für akute, übertragbare Krankheiten, die sich ebenfalls negativ auf die allgemeine Lebenserwartung und Überlebenschance auswirken. Eine ungünstige Ernährungszusammensetzung trat, sowohl über direkte als auch indirekte Effekte durch die Darmmikrobiota erneut als wichtige Determinante hervor. Zudem wird deutlich, dass neben pathophysiologischen Inflammationsprozessen, auch die Akkumulation freier Fettsäuren, Beeinträchtigungen immunologisch aktiver Lungenzellen, sowie Veränderungen des hämatopoetischen Immunzellreservoirs von hoher Relevanz sind.

Insgesamt zeigten sich große Parallelen zur Immunoseneszenz im höheren Lebensalter, weshalb eine Beschleunigung der immunologischen Alterung bei Personen mit Adipositas angenommen wird. Die Reversibilität dieser Veränderungen birgt großes Potenzial für eine personalisierte Adipositas-Medizin. Es bleibt bisher jedoch ungeklärt, ob die dargestellten immunologischen Beeinträchtigungen durch eine Gewichtsabnahme modifizierbar sind.